

Aus der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und
Röntgendiagnostik der Universität in Marburg/Lahn
(Direktor: Prof. Dr. med. F. Heß)

BIOCHEMISCHE UNTERSUCHUNGEN ZUM PROBLEM DER
TUMORKACHEXIE: TUMORBEDINGTE VERÄNDERUNGEN
DER GLYKOGENOLYSE UND DER GLUCONEOGENESE
BEIM WALKER-CARCINOM DER RATTE

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität zu Marburg
vorgelegt von

GERHARD CURTZE
aus Wachenbuchen

Marburg 1978

Aus der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und
Röntgendiagnostik der Universität in Marburg/Lahn
(Direktor: Prof. Dr. med. F. Heß)

BIOCHEMISCHE UNTERSUCHUNGEN ZUM PROBLEM DER
TUMORKACHEXIE: TUMORBEDINGTE VERÄNDERUNGEN
DER GLYKOGENOLYSE UND DER GLUCONEOGENESE
BEIM WALKER-CARCINOM DER RATTE

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität zu Marburg
vorgelegt von

GERHARD CURTZE
aus Wachenbuchen

Marburg 1978



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Universität Marburg/Lahn

am: 24.11.1978

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches

Dekan: Prof.Dr.med.Neurath

Referent: Prof.Dr.med.Heß

Coreferent: Doz.Dr.med.Prignitz

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

I.	Einleitung	1
I.1.	Vergleich des Kohlenhydratstoffwechsels im malignen Gewebe mit dem im normalen Gewebe	1
I.2.	Die durch Malignome hervorgerufene Kachexie	5
I.3.	Die Problematik der vorliegenden Arbeit	6
II.1.	Material und Methoden	9
II.2.	Tumortransplantationstechnik	9
II.3.	Glucosebestimmung	9
II.4.	Bestimmung der freien Fettsäuren	10
II.5.	Glucose-6-phosphatase-Bestimmung	10
II.6.	Glucagonstimulation	15
II.7.	Stimulation der peripheren Lipolyse	15
III.	Einzelwerte der Versuchsreihen	16
III.1.	Glucose im Blut	16
III.2.	Glucagonstimulation bei Normal- und Tumortieren	18
III.3.	Glucose-6-Phosphatase	20
III.4.	Freie Fettsäuren	21
IV.	Statistische Auswertung	22
IV.1.	Vergleich Normaltiere mit Tumortieren bei Spontanhypoglykämie	22
IV.2.	Vergleich der Glucagonstimulation bei Normal- und Tumortieren	24
IV.3.	Glucose-6-phosphatasebestimmung Vergleich Normaltiere mit Glucagonstimulation	25
IV.4.	Freie Fettsäuren Vergleich Normaltiere mit coffeinstimulierten Tieren	26

V.	Ergebnisse	30
V.1.	Spontanhypoglykämie	30
V.2.	Glucosestimulation durch Glucagon	30
V.3.	Glucose-6-phosphatase	31
V.4.	Freie Fettsäuren mit Coffeinstimulation	31
VI.	Diskussion	32
VII.	Zusammenfassung	36
VIII.	Literatur	37



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I. Einleitung

I.1. Vergleich des Kohlenhydratstoffwechsels im malignen Gewebe mit dem im normalen Gewebe

Im Hinblick auf ihren Energiestoffwechsel zeigen Tumorzellen ein von den normalen Zellen abweichendes Stoffwechselverhalten. Um dieses Phänomen näher zu erklären, muß man sich den Kohlenhydratstoffwechsel der normalen Zelle mit seinen verschiedenen Möglichkeiten vor Augen führen, zumal es sich weniger um qualitative als um quantitative Unterschiede handelt.

Wenn der Körper die durch die Nahrung aufgenommenen Substanzen nicht sofort für seinen Energiestoffwechsel benötigt, werden diese in den verschiedenen Depots des Körpers gespeichert. Die so gewonnenen Glykogenvorräte der Leber, der Muskulatur und der Nieren können nun bei Bedarf sofort mobilisiert und verstoffwechselt werden. Das Glykogen ist die am schnellsten mobilisierbare Reserve an Energie. Wir finden es in der Leber mit ca. 50 - 100 g, in der Muskulatur mit weiteren ca. 200 - 300 g und in den Nieren. Da der Mensch bei 70 kg einen täglichen Glucosebedarf von 100 - 300 g hat, muß die Glykogenreserve nach Fasten von ca. 12 Stunden schon so stark angegriffen werden, daß wir in der Leber nur noch 1 % der Ausgangsmenge finden (28). Als nächstes greift der Körper nun seine Fettdepots und später auch seine Eiweißdepots an, um seinen Energiehaushalt zu decken. Da das Gehirn seinen Energiehaushalt nur aus Glucose decken kann, muß der Blutzucker auf Werten zwischen 80 und 100 mg % gehalten werden.

Inzwischen wurde jedoch nachgewiesen, daß dieser Effekt weniger auf Anwesenheit von Sauerstoff, als vielmehr auf dem Verhältnis von ATP zu ADP beruht (22). Um nämlich die Phosphofructokinase, ein wichtiges Schrittmacherenzym der Glykolyse, zu stimulieren, ist das ADP als Akzeptor des Phosphates unbedingt nötig. Durch dieses Enzym wird die irreversible Phosphorylierung von Fructose-6-phosphat zu Fructose 1,6 diphosphat katalysiert.

Anders ist es bei den malignen Tumorzellen, wo es zu einem unvollständigen Pasteureffekt kommt, das heißt, die Zellen betreiben sowohl eine normale aerobe Atmung, als auch zusätzlich eine erhebliche Glykolyse (36,37). Diese wird, da der Tumor für sein schnelles Wachstum sehr viel Energie benötigt, wobei entsprechend viel ADP frei wird, noch weiter angeheizt.

Warburg fand heraus, daß sich in Vitro im Carcinomgewebe von Ratten ca. 70 mal mehr Lactat bildete als im Normalgewebe, wenn man zu beiden eine Zuckerlösung hinzugab. Es spielte hierbei keine Rolle, ob Sauerstoff vorhanden war oder nicht. Die maligne Zelle kann demnach eine Glykolyse durchführen. Beim Vergleich von intaktem Tumorgewebe mit nekrotisiertem ließ sich eine Abhängigkeit der Lactatproduktion von der Anzahl der intakten Zellen feststellen. Das gleiche ließ sich übrigens auch in vivo feststellen (17,27).

Bei Yoshida Ascites Tumoren in Ratten wurde in der Ascitesflüssigkeit weiterhin eine nur geringere Glucosekonzentration bei höherer Milchsäurekonzentration als im Blut festgestellt.

Der Lactatspiegel stieg nach zusätzlicher Glucosegabe noch weiter an. Der Lactatspiegel im Blut der Tumortiere lag im Vergleich zu den Normaltieren höher (2,7).

Gullino konnte zeigen, daß auch bei soliden Tumoren eine Glykolyse durchgeführt wurde. In seinen Versuchen benutzte er Ratten mit dem Walker-Carcinom 256, Fibrosarkom 4956, Hepatom 5123 und 7974, und das Novikoff-Hepatom. Er fand, wenn er die interstitielle Flüssigkeit von normalem Gewebe mit der der Tumoren verglich, bei letzteren eine nur sehr geringe Glucosekonzentration aber eine erhöhte Lactatkonzentration (11, 12).

Es besteht heute eine weitgehend übereinstimmende Meinung darüber, daß maligne Tumoren über eine beträchtlich erhöhte Glykolyse verfügen, womit sie ihren Energiebedarf bis zu 40 - 50 % decken. Weshalb dies so ist, darüber gehen die Meinungen noch auseinander.

Die energieliefernden Prozesse spielen sich nach allgemeiner Auffassung in den Tumorzellen an den gleichen Orten ab wie in den Normalzellen, nämlich Citronensäurecyclus und Atmung in den Mitochondrien und die Glykolyse im Zytoplasma. Auch die benötigten Enzyme sind wohl die gleichen. Zum Wachstum braucht der Tumor Proteine, die zum großen Teil aus der zugeführten Glucose entstehen. Hierzu werden einmal der Pentosephosphatcyclus und zum anderen die bei der anaeroben Glykolyse freiwerdenden C_2 -Körper verwendet (27). Durch C_{14} markierte Glucose, die Tumor- und Normaltiere injiziert bekamen, konnte eine 30 - 40 mal höhere Synthese von Alanin, Serin und

Glycin im malignen Gewebe festgestellt werden (16). Bei Ratten, die ein Ehrlich Ascites-Carcinom oder ein Ovarialcarcinom trugen, konnte ebenfalls ein 2 - 3facher Anstieg von C_{14} markiertem Alanin im Tumorgewebe nach künstlich erzeugter Hyperglykämie festgestellt werden.

I.2. Die durch Malignome hervorgerufene Kachexie

Bei bösartigen Geschwülsten zeigt der Gesamtorganismus als auffälligstes Symptom die Kachexie. Man versteht darunter ein komplexes Syndrom, was sich in allgemeiner Schwäche, starker Abmagerung infolge Eiweiß- und Fettverlust sowie Anorexie ausdrücken kann.

Dem Wirt wird durch das starke Wachstum bei unökonomischer Energieausbeute, ein Teil seiner Aufbaustoffe wie Proteine und Fette entzogen. Diese können durch die Nahrungsaufnahme nicht mehr völlig ausgeglichen werden (19,23).

Die Tumorphypoglykämie, die zu den paraneoplastischen Syndromen zählt, wurde bis heute in über 200 Fällen beschrieben. Das Gewicht der extrapankreatischen, nicht insulinproduzierenden Tumoren schwankte zwischen 1 und 9 kg, es lag meist über 2 kg. Je größer der Tumor war, um so ausgeprägter war der Blutglucoseabfall (29). Am häufigsten handelte es sich bei den Untersuchungen um vom Retroperitonealraum ausgehende mesenchymale Tumoren, besonders Sarkome. An 2. Stelle standen dann primäre Leberzellcarcinome (9).

Um seinen Energiebedarf zu decken, bedient sich der Tumor aus mangelnder Fähigkeit zum Metabolisieren eigener Glykogenvorräte, beziehungsweise freier Fettsäuren des Fettgewebes, bevorzugt der Glucose (27). Die plasmagebundene Hexokinase der Tumorzelle besitzt eine 200fach gesteigerte Affinität zur Glucose gegenüber der normalen Hexokinase (6). Hierdurch kommt es zu einem erheblichen Glucosesog mit einem starken Abfall der Blutzuckerkonzentration (36,2,27). Die AV Differenz des Tumorgewebes steigt bei einer arteriellen Hyperglykämie auf das 3 - 10fache an (23,12,27).

Betrachten wir den Glucosebedarf bei einem ca. 75 kg schweren Menschen, so ist er bei Tumorpatienten von 100 - 300 g auf 800 - 1200 g, in Einzelfällen sogar über 2 kg, gesteigert (5,26,23,9). Dies ist ein Hinweis darauf, daß der Glucosebedarf des Tumors im Wirt bei weitem noch nicht gedeckt ist. Da jedoch der Blutzuckerspiegel ausreichend hoch liegen muß, damit die Versorgung des Gehirns gewährleistet ist, müssen körpereigene Fett- und Eiweißdepots abgebaut werden, um in der Leber teilweise in Glucose umgewandelt zu werden.

I.3. Die Problematik der vorliegenden Arbeit

Durch die vorliegenden Untersuchungen sollte mit abgeklärt werden, wodurch die Tumorrhypoglykämie vorwiegend zustande kommt, entweder

1. durch den starken Glucosesog der lebenden

Gesamttumormasse, der eine Dekompensation des Wirtstoffwechsels zur Folge hat (18,19,26,33).

oder

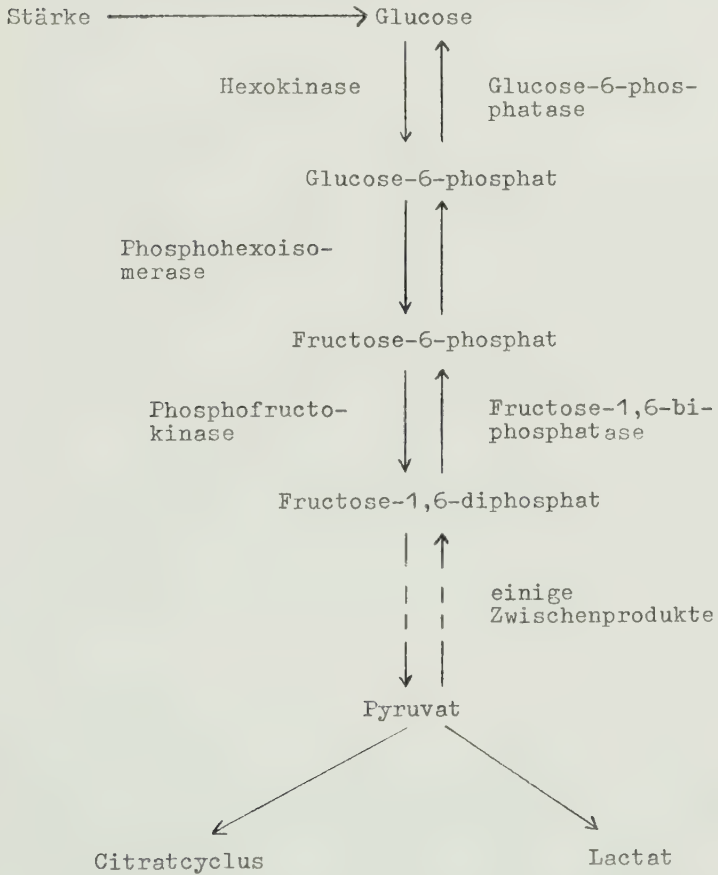
2. durch toxische Substanzen, die die hepatische Glucoseproduktion und auch die periphere Lipolyse hemmen (9,29).

Es stehen dem Organismus zur Kompensation des Glucosesogs 2 Wege zur Verfügung. Er kann zum einen aus dem Glykogen Glucose mobilisieren, zum anderen kann er durch eine Steigerung der Gluconeogenese die Glucoseassimilation steigern. Da diese Gegenregulationen beide in der Leber ablaufen, ist dieses Organ für unsere Versuche am geeignetsten. Der Blutglucosespiegel stellt zudem noch einen geeigneten Indikator für die Kompensation beziehungsweise Dekompensation des Organismus dar.

Als Voraussetzung für weitere Untersuchungen sollte zuerst die Tumorrhypoglykämie in Abhängigkeit von der Tumorgröße nachgewiesen werden. Wichtige Enzyme zur Gluconeogenese sind die Fructose-1,6-biphosphatase und die Glucose-6-phosphatase (siehe nachfolgendes Schema). Die Glucose-6-phosphatase wurde nun für unsere Untersuchungen herangezogen, denn wäre die Hypoglykämie nur durch den starken Glucosesog des Tumors zu erklären, so müßte eine vermehrte Enzymaktivität vorliegen. Sollten jedoch toxische Tumorsubstanzen produziert werden, so könnte das bedeuten, daß diese die Enzyme vergiften, was einen Aktivitätsrückgang zur Folge hätte.

Eine weitere Untersuchung sollte klären, ob der Organismus in der Lage ist, auf einen Blutzucker-

abfall mit einer vermehrten Abgabe von Fettsäuren ins Plasma zu reagieren. Dies' wurde von Froesch verneint (9,14).



II.1. Material und Methoden

Als Versuchstiere wurden 150 - 200 g schwere männliche Sprague - Dawley Ratten genommen, deren Ernährung ad libitum mit Altromin - Pellets und Wasser erfolgte. Es wurde das Walker-Carcinom 256 aus eigenen Passagen als Tumor verwendet.

II.2. Tumortransplantationstechnik

Versuchstiere, die in der Nackenregion einen 10 - 25 g schweren Tumor trugen, wurden abgetötet. Der Tumor wurde unter sterilen Kautelen entnommen und mit einer Embryonenquetsche zerkleinert, nachdem zuvor die Bindegewebskapsel und eventuelle Nekrosen entfernt worden waren. Der markige Tumorbrei wurde anschließend in einem Mörser zerrieben und mit Hanks'scher Lösung 1 : 5 verdünnt. Jeder Ratte wurde nun von dieser Zellsuspension 0,5 ml interscapular subfascial eingespritzt. Die Angehrate bei dieser Tumoringplantation betrug annähernd 100 % bei einer Überlebenszeit von ca. 14 Tagen. Am Hygieneinstitut Marburg wurde eine Probe auf pathogene Keime untersucht.

II.3. Glucosebestimmung

2 Stunden vor Blutentnahme wurde den Tieren die Nahrung entzogen. Nach der Entnahme von 20 μ l Blut aus der Schwanzvene der Ratte wurde die Glucose enzymatisch nach der Hexokinase-Methode bestimmt. Hierzu wurde der Testsatz der Firma Boehringer/Mannheim

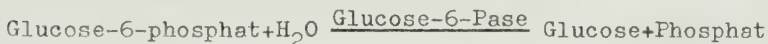
modifiziert verwendet. Alle Ansätze wurden dabei durch 5 geteilt. Es bestand eine gute Übereinstimmung mit der im Testsatz beschriebenen Methode.

II.4. Bestimmung der freien Fettsäuren

Nach abzentrifugieren von 0,2 ml Serum aus Jugularisblut der Versuchstiere wurden die freien Fettsäuren mit dem Testsatz der Firma Boehringer/Mannheim als 3-fach Bestimmung bestimmt.

II.5. Glucose-6-phosphatase-Bestimmung

Die Bestimmung der Glucose-6-Pase erfolgte nach Alfred E. Harper aus H. U. Bergmeyer (1). Das Enzym katalysiert folgende Reaktion:



Im Prinzip wird das Enzym mit seinem spezifischen Substrat inkubiert, hierbei entsteht Glucose und anorganisches Phosphat. Durch Messen eines der beiden, in unserem Falle Phosphat, kann auf die Enzymaktivität geschlossen werden. Da die Glucose-6-Pase ein breites pH-Optimum (zwischen pH 6 und pH 7) hat, wurde bei pH 6,5 gemessen, um eine Störung durch die alkalische Phosphatase auszuschließen.

Reagentien:

a) Citratpuffer:

In 50 - 75 ml Aqua Bidest. wurden 2,101 g Citronensäure ($C_6H_8O_7 \cdot H_2O$) gelöst, anschließend mit 30 %iger KOH auf einen pH von 6,5 titriert und mit Aqua Bidest. auf 100 ml aufgefüllt.

b) Glucose-6-phosphat:

In 2 - 3 ml Aqua Bidest. wurden 417 mg Glucose-6-phosphat.Ba-Salz. $7H_2O$ suspendiert. Anschließend wurde 1N HCL hinzugegeben, so daß sich das Salz eben löste. Nun wurden 114 mg Na_2SO_4 hinzugegeben und nach gründlichem Mischen zentrifugiert. Der $BaSO_4$ Niederschlag wurde verworfen. Ein Tropfen Na_2SO_4 wurde vorsichtig zu dem Überstand gegeben. Es war sorgsam darauf zu achten, daß sich kein Niederschlag bildete. Mit 30 %iger KOH wurde die Lösung nun auf einen pH von 6,5 titriert und anschließend mit Aqua Bidest. auf 10 ml verdünnt.

c) Trichloracetat (10 %ig):

10 g TCA wurden in 100 ml Aqua Bidest. zur Herstellung einer 10 %igen Trichloressigsäure gelöst.

d) Ammoniummolybdat ($2 \cdot 10^{-3}M$):

Es wurden 2,5 g Ammoniummolybdat $(NH_4)_6Mo_7O_{24} \cdot 4H_2O$ in 500 ml Aqua Bidest. gelöst. Parallel hierzu wurden zu 200 ml Aqua Bidest. vorsichtig 14 ml konz. H_2SO_4 gegeben. Diese verdünnte Schwefelsäure wurde anschließend mit Aqua Bidest. auf 1000 ml aufgefüllt.

e) Reduktionslösung:

Es wurden 0,2 g Na_2SO_3 und 5,7 g $NaHSO_3$ in 50 ml Aqua Bidest. gelöst. Anschließend wurde darin

0,1 g 1 Amino-2-naphthol-4-Sulfonsäure gelöst
und mit Aqua Bidest. auf 100 ml verdünnt.

f) Phosphatstandardlösung ($5 \cdot 10^{-4} \text{M}$):

In Aqua Bidest. wurden 68 mg KH_2PO_4 gelöst.
Nach Zugabe von 10 ml konz. H_2SO_4 wurde mit
Aqua Bidest. auf 1000 ml aufgefüllt.

Herstellung des Homogenates

Nachdem die Ratten zuvor durch Genickschlag getötet
worden waren, wurde das Abdomen eröffnet. Anschließend
wurde sofort 20 ml eisgekühlter Citratpuffer s. o.
für die Glucose-6-Pase Bestimmung perfundiert. Die
Leber wurde nun exstirpiert und weiterhin gekühlt. In
einem automatisch bei 4°C gekühlten Potter wurden
250 mg Leberfeuchtgewicht mit 9,75 ml Citratpuffer
homogenisiert und anschließend durch 5 Lagen eines
Gazetuches filtriert. Das Homogenat von 2,5 mg Leber/
0,1 ml mußte nun bis zur Bestimmung in spätestens
einer Stunde weiterhin gekühlt werden.

Bestimmungsansatz

Es wurde zu jedem Versuchsansatz ein Kontrollansatz
1 und zu jeder Serie ein Kontrollansatz 2 angesetzt.

In die einzelnen Zentrifugengläser wurde gegeben:

<u>Versuchsansatz</u>	<u>Kontrollansatz 1</u>	<u>Kontrollansatz 2</u>
0,1 ml filtriertes Leberhomogenat	0,1 ml filtriertes Leberhomogenat	0,1 ml Citrat- puffer 0,1 M, pH 6,5 (a)

Nach 5 Min. Inkubation in einem Wasserbad bei 37 ° C
wurden folgende Reagentien hinzugegeben:

0,1 ml Glucose-6-P Lsg. (b) 0,08 M	0,1 ml Citratpuffer Lsg. (a) 0,1 M pH 6,5	0,1 ml Glucose-6-P Lsg. (b) 0,08 M
--	--	--

Für jede Zugabe wurde die genaue Zeit notiert.
Nachdem jeder Ansatz genau 15 Min. bei 37 ° C ge-
standen hatte, wurde die Reaktion mit 10 %iger
Trichloressigsäure gestoppt und anschließend
zentrifugiert. Die klaren Überstände wurden für
die Phosphatbestimmung verwendet.

Phosphatbestimmung

Nach Fiske und Subbarow wurde colorimetrisch der
Phosphatgehalt der Überstände gemessen. Die Meß-
strahlung betrug 660 nm.

In die einzelnen Reagenzgläser wurde gegeben:

<u>Versuchsansatz</u>	<u>Kontrollansatz 1</u>	<u>Kontrollansatz 2</u>
5 ml Molybdat-Lsg. (d)	5 ml Molybdat-Lsg. (d)	5 ml Molybdat-Lsg. (d)
1 ml Überstand	1 ml Überstand	1 ml Phosphat-Lsg. = Standard (f)

Nach Beschicken aller Gläser wurde in jedes 1 ml Reduktionslösung (e) hinzugemischt und die Zeit notiert. Nach genau 15 Min. wurde bei Raumtemperatur die Extinktion gemessen, hierbei wurde das Instrument mit der Lösung von Kontrollansatz 2 genullt.

Berechnung:

Ansatz der enzymatischen Reaktion:

$$\frac{E_V - E_{K1}}{E_S} \cdot (P) \cdot 2,2 = \mu \text{ Mol freigesetztes Phosphat}$$

E_V = Extinktion Lösung des Versuchsansatzes

E_{K1} = Extinktion Lösung des Kontrollansatzes

E_S = Extinktion des Standardansatzes

(P) = μ Mol Phosphat im Standardansatz (hier 0,5 μ Mol)

2,2 = Volumen des Ansatzes zur enzymatischen Reaktion nach Zugabe von Trichloressigsäure in ml.

Um μ Mol Phosphat/min g Gewebe zu erhalten muß das Ergebnis noch mit $\frac{1000}{15 \cdot 2,5}$ multipliziert werden.

Dabei bedeutet:

1000 = Umrechnung von mg auf g

2,5 = mg Gewebe im Ansatz zur enzymatischen Reaktion

15 = Laufzeit der enzymatischen Reaktion in min

II.6. Glucagonstimulation

Nachdem bei den Versuchstieren der Nüchternblutzucker bestimmt worden war, erhielten sie 0,2 mg Glucagon in lyophilisierter Form intraperitoneal injiziert. Jeweils nach 20, 40, 60 und 90 Min. wurden erneut je 20 μ l Blut aus der Schwanzvene zur Blutzuckerbestimmung entnommen.

Bei der Glucose-6-Phase-Bestimmung nach Stimulation mit Glucagon erhielten die Tiere ebenfalls 200 γ Glucagon. Nach 2 1/2 Stunden wurde schließlich die Leber wie oben beschrieben perfundiert und für die enzymatische Bestimmung exstirpiert.

II.7. Stimulation der peripheren Lipolyse

Um eine Stimulation der peripheren Lipolyse herbeizuführen, wurde den Versuchstieren, nachdem sie 16 Stunden gehungert hatten und 4 Stunden einem Kältestreß bei 4 ° C ausgesetzt waren, 10 mg Coffein (Reinsubstanz als Geschenk der Firma Hoechst) appliziert. Nach 30 Min. wurden die Tiere getötet und das Jugularisblut zur Bestimmung verwendet.

III. Einzelwerte der Versuchsreihen

III.1. Glucose im Blut

(Angaben in mg Glucose/100 ml Plasma)

Tab. 1: Normalgruppe

N	
1	88,0 mg/100 ml
2	88,1 "
3	96,7 "
4	97,6 "
5	97,6 "
6	98,5 "
7	98,6 "
8	99,4 "
9	102,0 "
10	104,5 "
11	104,5 "
12	104,8 "
13	106,6 "
14	108,9 "
15	119,2 "
16	120,1 "

Tab. 2: Tumorgruppen mit den Tumorgewichten von

N	0 - 5 g	6 - 10 g	11 - 20 g
1	104,5 mg/100 ml	92,4 mg/100 ml	50,1 mg/100 ml
2	108,9 "	100,2 "	67,4 "
3	118,4 "	105,4 "	76,0 "
4	120,9 "	114,0 "	83,8 "
5	121,8 "	132,2 "	86,4 "
6	128,7 "		88,1 "
7	134,8 "		91,6 "

N	21 - 30 g	N	31 - 40 g
1	28,5 mg/100 ml	1	27,6 mg/100 ml
2	28,5 "	2	34,6 "
3	35,4 "	3	46,7 "
4	38,0 "	4	58,7 "
5	39,7 "	5	59,6 "
6	44,9 "	6	63,1 "
7	54,4 "	7	64,8 "
8	56,2 "	8	77,8 "
9	59,6 "	9	85,5 "
10	60,0 "		
11	86,4 "		
12	89,0 "		
13	90,7 "		
14	94,2 "		
15	95,0 "		
16	103,7 "		
17	107,2 "		
18	112,3 "		

III.2. Glucagonstimulation bei Normal- und Tumortieren
gemessen nach 0, 20, 40, 60, 90 Min.

Tab. 3: Normalgruppe

N Nüchternwerte		N 20 Min.		N 40 Min.	
1	77,76 mg/100 ml	1	97,63 mg/100 ml	1	129,60 mg/100 ml
2	82,94 "	2	115,78 "	2	133,06 "
3	89,86 "	3	158,98 "	3	140,83 "
4	92,45 "	4	164,16 "	4	150,34 "
5	98,50 "	5	164,16 "	5	152,93 "
6	99,36 "	6	166,75 "	6	157,25 "
7	109,73 "	7	171,94 "	7	159,47 "
8	112,32 "	8	172,80 "	8	167,62 "
9	121,82 "	9	176,26 "	9	168,48 "
10	134,78 "	10	192,67 "	10	171,07 "

N 60 Min.

N 90 Min.

1	113,18 mg/100 ml	1	112,32 mg/100 ml
2	126,14 "	2	115,78 "
3	127,00 "	3	116,64 "
4	143,30 "	4	122,69 "
5	144,20 "	5	125,20 "
6	148,30 "	6	129,40 "
7	149,47 "	7	133,06 "
8	152,93 "	8	136,20 "
9	160,70 "	9	138,20 "
10	185,50 "	10	139,00 "

Tab. 4: Tumorgruppe

N Nüchternwerte		N 20 Min.		N 40 Min.	
1	43,2 mg/100 ml	1	79,5 mg/100 ml	1	64,0 mg/100 ml
2	46,6 "	2	84,7 "	2	81,3 "
3	52,7 "	3	89,8 "	3	92,4 "
4	56,2 "	4	91,6 "	4	96,0 "
5	63,0 "	5	102,8 "	5	100,2 "
6	63,1 "	6	104,5 "	6	114,9 "
7	72,6 "	7	133,9 "	7	117,5 "
8	77,8 "	8	152,0 "	8	128,0 "
9	98,5 "	9	154,7 "	9	138,2 "
10	102,8 "	10	162,3 "	10	148,8 "

N 60 Min.		N 90 Min.	
1	53,6 mg/100 ml	1	47,5 mg/100 ml
2	67,4 "	2	62,2 "
3	77,8 "	3	63,9 "
4	84,7 "	4	74,3 "
5	89,0 "	5	89,8 "
6	108,0 "	6	92,5 "
7	122,7 "	7	108,0 "
8	123,7 "	8	108,9 "
9	131,0 "	9	115,0 "
10	147,9 "	10	115,8 "

III.3. Glucose-6-Phosphatase (Angaben in U/g Leberfeuchtgewicht)

Tab. 5: Normalgruppe

N	Spontanaktivität	N	nach Glucagonstimulation
1	14,8 U/g	1	18,18 U/g
2	15,3 "	2	18,47 "
3	15,6 "	3	19,08 "
4	16,3 "	4	19,78 "
5	16,6 "	5	20,19 "
6	16,8 "	6	20,68 "
7	17,2 "	7	20,70 "
8	17,7 "	8	21,52 "
9	18,1 "	9	23,30 "
10	18,7 "	10	26,21 "

Tab. 6: Tumorgruppe bei einem Tumorgewicht von 20 - 30 g gemessen

N	Spontanaktivität	N	nach Glucagonstimulation
1	15,68 U/g	1	15,56 U/g
2	18,58 "	2	17,60 "
3	18,58 "	3	18,67 "
4	20,63 "	4	19,32 "
5	21,16 "	5	19,96 "
6	21,48 "	6	22,00 "
7	21,70 "	7	25,33 "
8	23,10 "	8	25,87 "
9	24,28 "		
10	28,25 "		

III.4. Freie Fettsäuren (Angaben in mVal/100 ml Serum)

Tab. 7: Spontanaktivität

N	Normaltiere	N	Tumortiere
1	0,107 mVal/l	1	0,250 mVal/l
2	0,145 "	2	0,291 "
3	0,168 "	3	0,305 "
4	0,180 "	4	0,332 "
5	0,216 "	5	0,332 "
6	0,266 "	6	0,337 "
7	0,268 "	7	0,363 "
8	0,308 "	8	0,428 "
9	0,325 "	9	0,438 "
10	0,372 "	10	0,464 "
11	0,592 "		
12	0,764 "		

Tab. 8: nach Stimulation mit 10 mg Coffein, Hunger und Kältestreß

N	Normaltiere	N	Tumortiere
1	0,671 mVal/l	1	0,500 mVal/l
2	0,750 "	2	0,713 "
3	0,775 "	3	0,713 "
4	0,807 "	4	0,750 "
5	0,845 "	5	0,770 "
6	0,907 "	6	0,816 "
7	0,925 "	7	0,865 "
8	1,123 "	8	0,897 "
9	1,35 "	9	0,934 "
		10	1,057 "

IV. Statistische Auswertung

IV.1. Vergleich Normaltiere mit Tumortieren bei Spontanhypoglykämie

Es wurden sowohl von den Einzelwerten der Normaltiere als auch von den Einzelwerten der verschiedenen Tumorgruppen die Mittelwerte und die Standardabweichungen berechnet. Außerdem wurde mit dem t-Test nach Student die biologische Signifikanz zwischen den Mittelwerten der Normalgruppen und den verschiedenen Tumorgruppen geprüft (3, 13). Die tumortragenden Tiere wurden bei der Untersuchung der Spontanhypoglykämie in 5 verschiedene Tumorgewichtsklassen unterteilt:

1. Gruppe 1 - 5 g;
2. Gruppe 6 - 10 g;
3. Gruppe 11 - 20 g;
4. Gruppe 21 - 30 g;
5. Gruppe 31 - 40 g.

Tab. 9: Mittelwerte $\bar{x}$, Freiheitsgrade ν ,
Standardabweichung σ , Varianzen σ^2

Gruppe	$\bar{x}$	ν	σ	σ^2
Normalgruppe	102,19	15	9	81,17
Tumor 0 - 5 g	119,71	6	10,57	111,90
" 6 - 10 g	108,84	4	15,24	232,27
" 11 - 20 g	77,62	6	14,68	215,72
" 21 - 30 g	69,59	17	25,30	460,71
" 31 - 40 g	57,60	8	18,78	352,69

Tab. 10: Prüfgrößen und Irrtumswahrscheinlichkeit der Versuchsreihen

Gruppen	t-Wert	2p-Wert
NT/Tu: 0 - 5 g	3,87	0,001
NT/Tu: 6 - 10 g	1,12	0,3
NT/Tu: 11 - 20 g	4,66	0,001
NT/Tu: 21 - 30 g	5,15	0,001
NT/Tu: 31 - 40 g	7,65	0,001

NT = Normaltier Tu = Tumortier

Ein Maß für den Zusammenhang zwischen 2 Zufallsvariablen stellt der Korrelationskoeffizient dar. Es wurde nun der Rangkorrelationskoeffizient auf seine Signifikanz hin untersucht, wobei Tumorgewicht und gemessene Hypoglykämie gegenübergestellt wurden.

Tab. 11:

Tumorgewicht	Hypoglykämie $\bar{x}$	Rangplatz nach Gewicht	Rangplatz nach Hypoglykämie	Quadrat der Rangplatz- differenz d_i^2
0 g	102,19	1	4	9
1 - 5 g	119,71	2	6	16
6 - 10 g	108,84	3	5	4
11 - 20 g	77,62	4	3	1
21 - 30 g	69,59	5	2	1
31 - 40 g	57,60	6	1	25

$$R = 1 - \frac{6 \sum d_i^2}{n(n^2-1)} = 1 - \frac{6 \cdot 64}{6(36-1)} = -0,82857$$

Es besteht nach Ferguson aus Claus-Ebener (3, 12) bei einer Rangzahl von 6 mit 5 %iger Fehlergrenze eine

IV.2. Vergleich der Glucagonstimulation bei Normal- und Tumortieren

Es wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen der verschiedenen Ergebnisreihen ermittelt. Anschließend wurden die Gruppen der Normaltiere mit denen der Tumortiere vor und nach Stimulation verglichen, wobei wieder der t-Test benutzt wurde.

Tab. 12: Mittelwerte $\bar{x}$, Freiheitsgrade ν , Varianzen σ^2 und Standardabweichungen σ der Reihen

Normaltiere:

	0	20 Min.	40 Min.	60 Min.	90 Min.
$\bar{x}$	101,95	158,11	153,06	145,07	126,84
ν	9	9	9	9	9
σ^2	316,128	837,524	217,268	408,848	98,804
σ	17,78	28,94	14,74	20,22	9,94

Tumortiere:

	0	20 Min.	40 Min.	60 Min.	90 Min.
$\bar{x}$	67,65	115,58	108,13	100,58	87,79
ν	9	9	9	9	9
σ^2	416,936	1017,362	690,163	939,634	604,01
σ	20,419	31,896	26,27	30,653	24,576

Tab. 13: Prüfgrößen und Irrtumswahrscheinlichkeiten

NT = Normaltiergruppe, Tu = Tumortiergruppe

Gruppe (Min.)	t-Wert	p-Wert
NT 0/NT 20	3,794	0,001
NT 20/NT 40	0,538	0,7
NT 40/NT 60	0,559	0,6
NT 60/NT 90	0,974	0,5
NT 0/NT 40	3,649	0,001
NT 0/NT 60	2,680	0,01
NT 0/NT 90	1,889	0,1
NT 0/Tu 0	3,800	0,001
NT 20/Tu 20	2,952	0,02
NT 40/Tu 40	4,474	0,001
NT 60/Tu 60	3,634	0,001
NT 90/Tu 90	4,419	0,001

IV.3. Glucose-6-phosphatasebestimmung Vergleich Normaltiere mit Glucagonstimulation

Es wurden bei der Glucose-6-Pase Tumorguppen mit einem Gewicht des Tumors zwischen 20 und 30 g verwendet. Nach Berechnung der Mittelwerte und Standardabweichungen wurden die Unterschiede zwischen Mittelwerten der Tumorguppen mit denen der Normalgruppe vor und nach Stimulation mit Glucagon im t-Test miteinander verglichen.

Tab. 14: Mittelwerte $\bar{x}$, Freiheitsgrade ν ,
Varianzen σ^2 und Standardabweichungen σ
der Gruppen

	Normalgruppe spontan	Normalgruppe glucagon- stimuliert	Tumorgruppe spontan	Tumorgruppe glucagon- stimuliert
$\bar{x}$	16,71	20,761	21,344	20,518
ν	9,0	9,0	9,0	9,0
σ^2	1,57	5,998	11,238	13,172
σ	1,25	2,449	3,455	3,629

Tab. 15: Sie zeigt die Prüfgrößen und Irrtums-
wahrscheinlichkeiten

Gruppe	t-Wert	2p-Wert
NT sp./NT st.	4,422	0,001
NT sp./Tu sp.	3,775	0,001
NT sp./Tu st.	2,935	0,005
Tu sp./NT st.	0,413	0,7
Tu sp./Tu st.	0,453	0,7
Tu sp./Tu st.	0,146	0,9

NT sp. = Normalgruppe spontan.

NT st. = Normalgruppe stimuliert,

Tu sp. = Tumorgruppe spontan,

Tu st. = Tumorgruppe stimuliert.

IV.4. Freie Fettsäuren

Vergleich Normaltiere mit coffeinestimulierten Tieren

Auch hier wurden zuerst die Mittelwerte und Standard-
abweichungen der einzelnen Gruppen ermittelt, an-

schließlich wurden die Unterschiede zwischen den Mittelwerten der Normalgruppen mit denen der Tumorgruppen vor und nach Stimulation mit Coffein im t-Test miteinander verglichen.

Tab. 16: Mittelwerte $\bar{x}$, Freiheitsgrade ν , Varianzen σ^2 und Standardabweichungen σ der Gruppen

	Normaltiere spontan	Tumortiere spontan	Normaltiere coffein- stimuliert	Tumortiere coffein- stimuliert
$\bar{x}$	0,31	0,354	0,914	0,804
ν	11,0	9,0	8,0	9,0
σ^2	0,037	0,005	0,045	0,023
σ	0,193	0,069	0,213	0,15

Tab. 17: Sie zeigt die Prüfgrößen und Irrtumswahrscheinlichkeiten

Gruppe	t-Wert	2p-Wert
NT sp./Tu sp.	0,664	0,6
NT sp./NT st.	6,474	0,001
NT sp./Tu st.	6,91	0,001
NT st./Tu sp.	7,472	0,001
Tu sp./Tu st.	8,213	0,001
NT st./Tu st.	1,253	0,2

NT sp. = Normalgruppe spontan,
 NT st. = Normalgruppe stimuliert,
 Tu sp. = Tumorgruppe spontan,
 Tu st. = Tumorgruppe stimuliert.

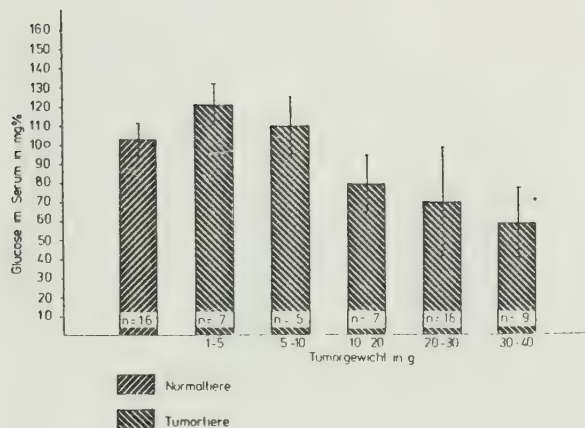


Abb. 1: Glucosewerte im Serum in Abhängigkeit vom Tumorgewicht

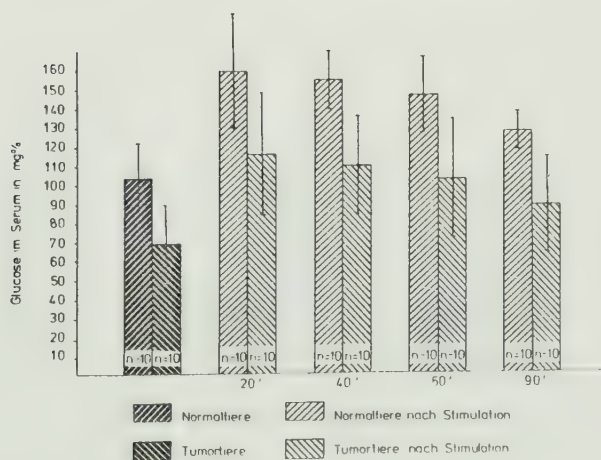


Abb. 2: Glucosewerte im Serum bei Normal- und Tumortieren nach Glucosestimulation

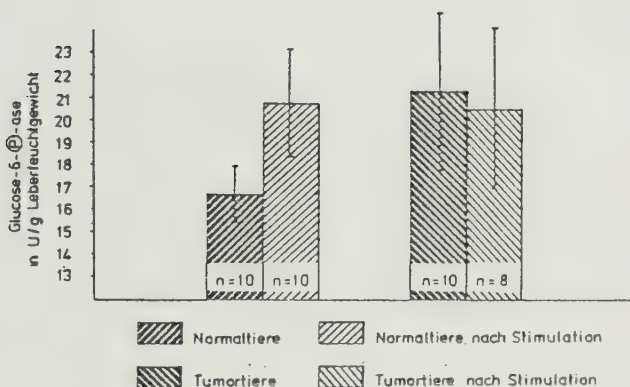


Abb. 3: Glucose-6-Pase in der Leber bei Normal- und Tumortieren nach Glucagonstimulation

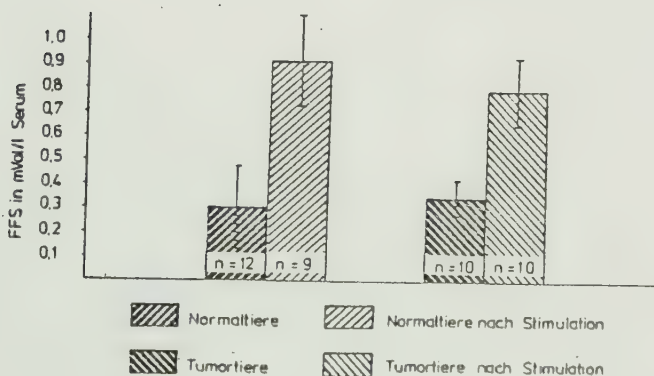


Abb. 4: Freie Fettsäuren im Serum bei Normal- und Tumortieren nach Stimulation der peripheren Lipolyse

V. Ergebnisse

V.1. Spontanhypoglykämie

Wie aus Abb. 1 hervorgeht, kommt es mit steigendem Tumorgewicht zu einer sich steigenden Hypoglykämie. Bei einem normalen Blutzuckergehalt von durchschnittlich 102,2 mg % kommt es bei einem Tumorgewicht bis zu 5 g zu einem anfänglichen, signifikanten Anstieg auf 112,7 mg %. Bei größer werdendem Tumor beginnt bei 10 - 20 g, das entspricht etwa 5 - 10 % des Wirtsgewebes, ein signifikanter Abfall auf 77,6 mg %.

Über die Gewichtsgruppe 20 - 30 g, entsprechend einem Blutglucosegehalt von 74 mg %, sinkt der Glucosespiegel in der letzten Gruppe von 30 - 40 g auf einen Durchschnittswert von 57,6 mg %.

Es zeigte sich insgesamt also eine Senkung des Blutglucosegehaltes von 102,2 mg % auf 57,6 mg %, was knapp der Hälfte des Ausgangswertes entspricht.

V.2. Glucosestimulation durch Glucagon

Die Abb. 2 zeigt die signifikant erniedrigten Blutglucosewerte der Tumortiere gegenüber den Normaltieren. Nach Stimulation mit Glucagon wurden die Glucosewerte der Normaltiere von ursprünglich 101,95 mg % auf 158,11 mg % und die der Tumortiere von 67,65 mg % auf 115,52 mg % erhöht. Bei den übrigen Messungen erkennt man, daß alle Werte bei den Tumortieren signifikant unter denen der zeitlich entsprechenden Normaltiere bleiben. Es lassen sich hier Schlüsse über die hormonell mobilisierbare Glykogenmenge bei Normal- und Tumortieren ziehen.

V.3. Glucose-6-phosphatase

Bei den Untersuchungen der Glucose-6-phosphatase lagen die Mittelwerte der Normalgruppe bei 16,71 U/g. Durch Stimulation mit Glucagon waren sie auf 20,76 signifikant zu erhöhen.

Dem gegenüber zeigten die Tumortiere nach Stimulation zwar gegenüber den Normaltieren ohne Stimulation eine signifikante Erhöhung der Werte auf 20,54 U/g, jedoch waren sie gegenüber den Tumortieren ohne Stimulation, deren Werte schon bei 21,34 U/g lagen, nicht mehr stimulierbar.

V.4. Freie Fettsäuren mit Coffeinstimulation

Wie aus Abb. 4 hervorgeht, lagen die Spontanwerte für die freien Fettsäuren bei Normal- und bei Tumortieren fast gleich hoch. Nach einer massiven Stimulation der peripheren Lipolyse durch Nahrungsentzug, Kältestreß und Verabreichung von Coffein, ergab sich sowohl bei den Normaltieren als auch bei den Tumortieren ein fast identischer Anstieg der freien Fettsäuren auf das knapp 3-fache des Ausgangswertes. In bezug auf das Ausmaß der Stimulation konnte statistisch keine Differenz nachgewiesen werden.

VI. Diskussion

Wie schon bei anderen Autoren konnte auch bei unseren Versuchen ein Abfall der Blutglucosewerte bei steigendem Gewicht des Tumors nachgewiesen werden. Ab einem Tumorgewicht von 5 - 10 % des Wirtes wurde diese Hypoglykämie auch beim Menschen gefunden (7, 9, 22, 27, 29). Sie kann als Zeichen der Malignität angesehen werden (20, 32), da die auch bei uns gefundenen Ergebnisse den Schluß zulassen, daß die Stärke der Tumorphypoglykämie von der Anzahl der vorhandenen Tumorzellen abhängig ist (29).

Wie unsere Versuche zeigten, stieg die Blutglucose zuerst um knapp 20 % bei Tieren mit einer Tumorgröße bis zu 5 g an. Hier wird offensichtlich bei rapidem Glykogenschwund die Glucosegenese überschießend stimuliert (24). In der Folge aber, vor allem bei einem Tumorgewicht von 5 - 10 % des Wirtes, setzte dann eine deutliche Hypoglykämie ein, die sich bis zu einem Maximum von knapp 60 % des Ausgangswertes beim Normaltier steigerte. Hier war dann eine Grenze gesetzt, da die Tiere bei einer Tumorgröße von 20 - 40 g verstarben. Ein direkter Eingriff des Tumors in die hormonelle Regulation kann ausgeschlossen werden, da er nicht in den Organen lokalisiert war, die im Wesentlichen an der Glucosehomöostase beteiligt sind, wie z. B. Pankreas, NNR und Leber.

Vergleicht man beim Glucagontest Normal- und Tumortiere, so bemerkt man einen vorzeitigen Abfall der Glucosekurve. Dies läßt sich am besten durch einen gesteigerten Glucoseabrog durch den

Tumor erklären, der zu einer auch von anderen Autoren (27) nachgewiesenen Verarmung der Glykogenvorräte der Leber führt. Diese ließen sich dann nicht mehr durch Glucagon stimulieren, wie die Abflachung in der Glucosekurve zeigt. Sharot (1972) zeigte ähnliche Ergebnisse bei einer Adrenalinstimulation der Glykogenolyse. Nachdem die Leberglykogenvorräte kurzfristig mit Glucoseinfusionen aufgefüllt worden waren, erhielten die Versuchstiere erneut Adrenalin, wonach sich eine deutliche Normalisierung ergab (21, 27, 31).

Wenn auch das zuvor Gesagte gegen eine tumorinduzierte Hemmung von Enzymaktivitäten spricht, die an der Glykogenmobilisation beteiligt sind, so gibt es doch, auch nach unseren weiteren Ergebnissen die Möglichkeit einer solchen (6, 22, 32). Bei den Tumortieren kam es zu einem signifikanten Aktivitätsanstieg der Glucose-6-phosphatase gegenüber den Normaltieren. Dieser kann als gesteigerte Gluconeogeneseleistung gedeutet werden, denn auch andere gluconeogenetisch wirksame Enzyme konnten gefunden werden (24). Durch Glucagon ließ sich dieser Aktivitätsanstieg nicht weiter steigern. Wenn dagegen die Normaltiere stimuliert wurden, erreichte die Glucose-6-phosphatase den spontanen Tumorwert. Da jedoch auch bei den Normaltieren keine höhere Stimulation als bei den Tumorspontanwerten erreichbar war, ist es fraglich, ob eine tumorspezifische Hemmung der hormonellen Stimulierbarkeit des Enzyms besteht, zumal ja die Glucagonstimulation nach 2 - 3 Std. ihr Maximum erreichte.

Eine andere Möglichkeit könnte auch ein tumorbedingter Proteinkatabolismus sein, der einen Einfluß auf die Halbwertszeit von Enzymproteinen hat, und diese so stark verkürzt, daß nach 2 Std. entsprechend unserer Versuchsanordnung eine Aktivitätssteigerung nicht mehr nachweisbar war. Auch bei anderen Untersuchungsmethoden, wie bei Stimulation durch die potenteren Glucocorticoide, konnte eine Aktivitätssteigerung glucogenenetischer Enzyme nicht erreicht werden (25), was unsere Ergebnisse bestätigt.

In den letzten Jahren sind zahlreiche Substanzen für die Tumorphypoglykämie verantwortlich gemacht worden. Es wurde zum Beispiel gefunden, daß bei Patienten mit einem Fibrosarkom der Spiegel von Tryptophanmetaboliten im Plasma und Urin erhöht war, wenn diese Patienten gleichzeitig erniedrigte Blutglucosewerte aufwiesen. Durch diese Tryptophanmetaboliten wurde die periphere Lipolyse beträchtlich gehemmt und der Glucoseverbrauch so sehr gesteigert, daß es zur Hypoglykämie kam (29).

Bei unseren Untersuchungen der peripheren Lipolyse fanden sich gemessen am Serumspiegel der freien Fettsäuren keine Unterschiede zwischen den Normal- und Tumortieren. Es ließen sich sowohl Normaltiere als auch Tumortiere durch Hunger, Kältestreß und Coffeingabe gleichermaßen auf das knapp Dreifache der Ausgangswerte stimulieren ohne statistisch nachweisbare Differenz der Gruppen. Die Ergebnisse von Froesch, wonach es beim hypoglykämischen Schock bei Tumortieren zu keinem Anstieg der freien Fettsäuren kam,

konnten somit nicht bestätigt werden.

Im übrigen wurden noch insulinähnliche oder insulinpotente Stoffe diskutiert, die ebenfalls eine Hypoglykämie herbeiführen konnten (22, 24).

Insgesamt betrachtet können unsere Ergebnisse wohl im Sinne einer Glucosesog-Hypothese (Shapot) interpretiert werden. Dieser Glucosesog drückt sich in einer Steigerung der Glykogenolyse ohne eine nachweisbare Hemmung der peripheren Lipolyse aus. Es besteht hierbei eine enge Korrelation zwischen Tumormasse und Hypoglykämie, was als Hinweis auf eine Dekompensation der gluconeogenetischen Gegenregulation zu deuten ist. Auf eine ausschöpfende Gluconeogenese weist der Umstand hin, daß der Spontanwert der Glucose-6-phosphatase bei Tumortieren ebenso hoch lag wie der Wert bei Normaltieren nach Stimulation. Auch durch Glucocorticoide konnte keine weitere Aktivitätssteigerung erreicht werden (25). Ob hier auch tumortoxische Substanzen in Frage kommen, muß durch weitere Untersuchungen geklärt werden.

VII. Zusammenfassung

Es sollte durch die vorliegende Arbeit geklärt werden, ob bei einem extrapankreatischen, malignen Tumor die Dekompensation des Stoffwechsels, die sich in einer Hypoglykämie zeigt, eher durch einen Glucosesog der lebenden Gesamttumormasse, oder durch vom Tumor produziert toxische Substanzen zustande kommt.

Als Versuchstiere wurden 150 - 200 g schwere männliche Sprague-Dawley Ratten verwendet, denen aus eigenen Passagen das Walker Carcinom 256 überimpft wurde.

Es konnte eine tumorgrößenabhängige Spontanhypoglykämie gefunden werden. Wurden die Tiere durch 200 γ Glucagon stimuliert, so war eine verminderte Glykogenmobilisation nachweisbar.

Es wurden die Enzymaktivitäten in der Leber für Glucose-6-phosphatase gemessen vor und nach Stimulation mit Glucagon. Hierbei zeigten sich erhöhte Spontanwerte der Glucose-6-phosphatase bei Tumortieren. Diese konnten durch Glucagonstimulation nicht auf den bei Normaltieren beobachteten Maximalwert gesteigert werden.

Die Normalwerte der freien Fettsäuren zeigten gleiche Spontanwerte bei Normal- und Tumortieren. Nach Stimulation der peripheren Lipolyse kam es bei beiden zum gleichen Anstieg.

Bei den gefundenen Ergebnissen kann nicht eindeutig geklärt werden, ob die Tumorphypoglykämie durch den Glucosesog des malignen Tumors hervorgerufen wird, oder ob nicht auch eine tumorspezifische Hemmung der Glucosegenese zum Tragen kommt.

VIII. Literatur:

1. Bergmayer, H. U.: Methoden der enzymatischen Analyse. 2. Auflage, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. (1970).
2. Burgess, E. A., B. Sylven: Changes in glucose and lactate content of ascites fluid blood plasma during growth and decay of the ELD ascites tumor. Brit. J. Cancer 16 (1962) 298 - 305.
3. Clauß, E., H. Ebener: Grundlagen der Statistik für Psychologen, Pädagogen und Soziologen. Verl. H. Deutsch, Frankfurt-Zürich (1970).
4. Cori, G. T., C. F. Cori: The carbohydrate metabolism ob tumors. II. Changes in the sugar, lactic acid, and CO_2 - combining power of blood passing through a tumor. J. Biol. Chem. 65 (1925) 397 - 405.
5. Crawford, W. H.: Hypoglycemia with coma in a case of primary carcinoma of the liver. Amer. J. med. Scie 181 (1931) 496.
6. Davidova, S. Ya., V. S. Shapot, A. A. Solowjewa: Hexokinase activity and glucolytic capacity of plasma membranes of hepatomas. Biochim. biophys. Acta 158 (1968) 303 - 305.

7. Del Monte, U., C. B. Rossi: Glucose supply by the living host and glycolysis of Yoshida ascites hepatoma in vitro. Cancer Res. 22 (1962) 363 - 367.
8. Felig, P., T. Pozefsky, E. Marliss, G. E. Cahill: Science 169 (1970) 1003.
9. Froesch, E. R., A. Jakob, A. Labhard: Hypoglycämie bei extrapankreatischen Tumoren. 14. Symposium der Deutsch. Gesellsch. für Endokrinologie, Springer Verl., Berlin-Heidelberg-New York (1968) 132 - 144.
10. Geigy, J.: Wissenschaft. Tabellen. 7. Auflage, Pharma Basel (1969).
11. Gullino, P. M., S. H. Clark, F. H. Grantham: The interstitial fluid of solid tumors. Cancer Res. 24 (1964) 780 - 794.
12. Gullino, P. M., F. H. Grantham, A. H. Gostney: Glucose consumption by transplanted tumors in vivo. Cancer Res. 27 (1967) 1031 - 1040.
13. Hampe, A.: Statistik für Betriebswirte. Eine Einführung Teil II, 2. Auflage, C. E. Poeschel Verlag Stuttgart (1974).
14. Jakob, A., U. A. Meyer, R. Fleury, W. H. Sieglar, A. Labhard u. E. R. Froesch: Diabetologia 2, 506 (1967).

15. Karlson, P.: Kurzes Lehrbuch der Biochemie für Mediziner und Naturwissenschaftler. 9. Auflage (1974) Georg Thieme Verlag Stuttgart.
16. Kit, S., C. Griffin: Cellular metabolism and cancer a review. Cancer Res. 18 (1958) 601.
17. Klein, G.: Some recent studies on the production and growth characteristics of ascitic tumor. Z. Krebsforschung 61 (1956) 99 - 112.
18. Mc Fadzean, A. J. S., T. T. Jeung: AMA Arch. Intern. Med. 98 (1956) 720.
19. Mc Fadzean, A. J. S., T. T. Jeung: Further observations on hypoglycemia in hepatocellular carcinoma. Amerc. J. Med. 47 (1969) 220.
20. Mahon, W. A., M. L. Mitchell, J. Steinko, M. S. Raben: New Engl. J. Med. 267 (1962) 1179.
21. Morris, H. P., H. M. Dyer, B. F. Wagner, H. Miyaji, M. Rechcigli jr.: Enzyme Regulation in Hepatoma. In: Advances in Enzyme Regulation 2, 321 (1964) Pergamon Press.
22. Papaioannou, A. N.: Tumors other than insulinomas associated with hypoglycemia. Surg. Gynecol. Obstet. 123 (1966) 1023.

23. Reichhard, G. A., N. F. Moary, N. J. Hochella, R. C. Putnam, S. Weinhouse: Metabolism of neoplastic Tissue XVII Blood glucose replacement rates in human cancer patients. Cancer Res. 24 (1964) 71 - 76.
24. Schulze, B., L. Buchelt, H. W. Dittmann, K. W. Mensch: Biochem. Untersuchungen zum Problem der Tumorkachexie. Dekompensation der Glykogenolyse und der Steigerung der Gluconeogenese beim Tumorstoff durch das Walker Ca 256 Z. Krebsforschung 85 (1976) 29.
25. Schulze, B.: Biochem. Untersuchungen zum Problem der Tumorkachexie. Tumorstoffbedingte Veränderungen der Glykogenolyse und der Gluconeogenese beim Walker Ca. der Ratte Z. Krebsforschung 85 (1976) 21.
26. Sellmann, J., G. T. Perkoff, F. C. Null, J. R. Kimmel, F. H. Tyler: Hypoglycemia associated with massive intra-abdominal mesothelial cell sarcoma. New Engl. J. Med. 260 (1959) 847.
27. Shapot, V. S.: Some biochemical aspects of the relationship between the tumor and the host. Cancer Res. 15 (1972) 253 - 286.
28. Siegenthaler, W.: Klin. Pathophysiologie. 3. Aufl. Georg-Thieme-Verlag Stuttgart (1976).

29. Silverstein, M. N., K. G. Wakin,
R. C. Bahn: Hypoglycemia associated with
neoplasia. Amer. J. Med. 36 (1964) 415
423.
30. Silverstein, M. N., K. G. Wakin,
R. C. Bahn: Clin. Res. Proc. 13, 734
(1965).
31. Sokal, J. E., E. J. Sarcione, A. M. Henderson:
Endocrinology 74, 930 (1964).
32. Sors, G. L. Leger, C. Dubost, G. Thomelet:
Rev. Tuberc. (Paris) 26 (1966) 1268.
33. Tranquada, R. E., A. B. Bender, F. M.
Beigelman: Hypoglycemia associated with
carcinoma of the celum and synchome of
testicular feminization. New. Engl. J.
Med. 266 (1962) 1302.
34. Unger, R. H.: The riddle of tumor hypo
glycemia. Amerc. J. Med. 40 (1966) 325.
35. Warburg, O., S. Minami: Versuche an über-
lebendem Carcinom-Gewebe. Klin. Wochen-
schrift 17 (1923) 776.
36. Warburg, O., E. Hiepler: Versuche mit
Ascites-Tumorzellen. Z. Naturforschung 7
(1952) 193 - 194.
37. Weinhouse, S.: Advan. Cancer Res. 7
(1955) 269.

Folgende Herren Professoren und Dozenten waren meine akademischen Lehrer:

Amon	Hensel	Neswetha
Arend	Heuser	Oehmig
Arnd	Heß	Petry
Berendes	Hildebrand	Fots
Bommer	Hohorst	Reim
Braasch	Hort	Rodeck
Brück	Jacob	Röhen
Buchholz	Kaffarnik	Schloyer
Buchelt	Karlson	Schmid
Castenholz	Keil	Schmitz-Moormann
Deume	Klaus	Schneider
Dimroth	Knauf	Sekeris
Dittrich	Koransky	Seidel
Dölle	Korb	Siegert
Engelhardt	Kuni	Straub
Exner	Kühnel	Thoenes
Friedrich	Langer	Uhlarik
Ganz	Linneweh	Vogt
Golenhofen	Lübbers	Walcher
Graul	Mahr	Wiegand
Grundner	Mann	Willenbockel
Hamelmann	Mannheim	Witzel
Hardewig	Marlini	Willigen
Havemann	Mattes	

Zum Schluß ist es mir eine angenehme Pflicht,
Herrn Prof. Dr. med. F. Heß und Herrn Dr. med. B. Schulze
für die Überlassung des Themas und die Unterstützung
bei dieser Arbeit meinen Dank auszusprechen.

Lebenslauf

Am 1. 10. 1945 wurde ich, Gerhard Curtze, als Sohn des praktischen Arztes Dr. med. Erich Curtze in Wachenbuchen (Kreis Hanau) geboren. Nach 4 Jahren Volksschule besuchte ich ab 1956 die Hohe Landesschule, ein Realgymnasium für Jungen, in Hanau. Nach bestandenen Abitur am 18. 2. 1966 begann ich im Sommersemester 1966 mit dem Studium in Marburg, zunächst ein Semester Naturwissenschaften, dann Medizin. Nachdem ich am 23. 8. 1974 die ärztliche Prüfung bestanden hatte, absolvierte ich meine Medizinalassistentenzeit in Eutin. Seit Ende 1975 bin ich nun im Kreiskrankenhaus Neustadt in Holstein tätig.

